17-ALPHA-HYDROXYPROGESTERON-PLASMASPIEGEL NORMALWERTE IM KINDES- UND ERWACHSENENALTER

Jack Nisenbaum

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Klaus Betke

17-ALPHA-HYDROXYPROGESTERON-PLASMASPIEGEL

NORMALWERTE IM KINDES-UND ERWACHSENENALTER

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jack Nisenbaum
aus
München
1979

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. D. KNORR
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. K. BETKE
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 2.8.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINEN LIEBEN ELTERN

Herrn Professor Dr. Knorr danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.
Herrn Professor Dr. F. Bidlingmaier und Herrn Dr. K. v. Schnakenburg danke ich für ihre Hilfe.
Frau R. Karabak danke ich für ihre Hilfe bei der Herstellung der Abbildungen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535722_0062

ABKÜRZUNGEN

AGS	adrenogenitales Syndrom
17-OHP	17 Hydroxyprogesteron
HCG	human chorion gonadotropin
FSH	Follikel-Stimulierendes-Hormon
LH	Luteinisierendes Hormon
DOC	11 - Deoxycorticosteron
DHA	Dehydroepiandrosteron
SD	Standardabweichung
SE	Standard Error
VK	Variationskoeffizient
n	Anzahl
p	Signifikanz
RIA	Radioimmunoassay
PBR	Proteinbindetechnik

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIAL UND METHODE	
	1. Antiserum	5
	2. Durchführung	5
	3. Richtigkeit der Methode	8
	4. Präzision	8
	5. Empfindlichkeit	9
	6. Patientengut	9
	7. Statistik	9
III.	ERGEBNISSE	
	1. 17-OHP-Plasmakonzentrationen bei Säuglingen	10
	2. 17-OHP-Plasmakonzentrationen bei Mädchen in Abhängigkeit vom Lebensalter	12
	3. 17-OHP-Plasmakonzentrationen bei der erwachsenen Frau	13
	4. 17-OHP-Plasmakonzentrationen beim männlichen Geschlecht in Abhängigkeit vom Lebensalter	15
IV.	DISKUSSION	
	1. 17-OHP beim männlichen Säugling	18
	2. 17-OHP beim weiblichen Säugling	18
	3. 17-OHP bei Kindern vor Beginn der Pubertät	19
	4. 17-OHP bei Mädchen während der Pubertät	22
	5. 17-OHP bei Frauen in der Follikel bzw. Lutealphase	23
	6. 17-OHP bei Jungen während der Pubertät	25
	7. 17-OHP beim erwachsenen Mann	26

Seite

V. ZUSAMMENFASSUNG 29

LITERATURVERZEICHNIS 30

LEBENSLAUF 38

I. EINLEITUNG

Die häufigste endokrine Erkrankung im Kindesalter ist das adrenogenitale Syndrom (AGS). Nach PRADER (31) kommt in Zürich etwa ein Krankheitsfall auf 5000 Neugeborene. Für den Einzugsbereich der Münchener Universitäts-Kinderklinik beträgt die Häufigkeit etwa 1 : 7000 (26).

Schon 1891 wurden von MARCHAND (25) pathogenetische Beziehungen zwischen Pseudohermaphroditismus femininus und der dabei festgestellten Hyperplasie der Nebennierenrinde vermutet. Heute weiß man, daß das AGS durch den Mangel eines Enzyms der Nebennierenrinde zustande kommt.

In 95% der Fälle von AGS besteht ein Mangel an C-21 Hydroxylase. Die Folge dieses Enzymmangels ist eine unzureichende Hydroxylierung des 17αHydroxyprogesteron (17-OHP) und somit eine verminderte Cortisolsynthese. Gleichzeitig kann auch durch Mangel an Mineralocorticoiden das sog. Salzverlustsyndrom auftreten.

Die negative Rückkoppelung durch Cortisol auf Hypothalamus und Hypophyse bleibt aus, so daß die Nebennierenrinde dauernd durch ACTH maximal stimuliert wird. Dadurch kummulieren die in der Synthesekette vor dem Enzymblock liegenden Steroide.Zum Teil werden sie zu Androgenen metabolisiert, zum Teil in der Leber zu harngängingen Steroiden umgewandelt und ausgeschieden.

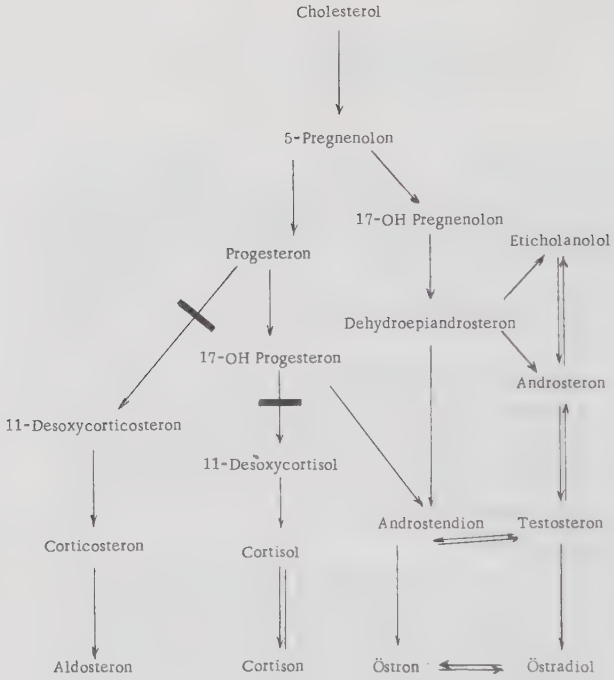


Abb. 1: Syntheseweg der Steroidhormone.
Die Querbalken zeigen die Angriffspunkte der C-21-Hydroxylase

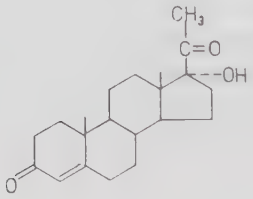


Abb. 2: 17 Hydroxyprogesteron

Die heute noch gebräuchlichste Laboruntersuchung zur Diagnose des AGS, die Bestimmung der 17-Ketosteroide im Harn, gibt lediglich einen Hinweis auf die erhöhte Androgenproduktion, ist aber weder für die zugrundeliegende Stoffwechselstörung noch für die Nebennierenrinde, als Sitz der Erkrankung, spezifisch.
Viel eindeutigere Hinweise gibt die Bestimmung der Matabolite der angestauten Steroide (Pregnantriol und -triolon) im Harn.
Schon 1937 wurde von BUTLER und MARRIAN Pregnantriol im Harn einer Frau mit AGS gefunden (8). BONGIOVANNI et al. führten Untersuchungen über Pregnantriol im Harn von Patienten mit Nebennierenrindenhyperplasie und beim Gesunden durch (6,7).
1955 konnte LANGECKER (21) beweisen, daß Pregnantriol ein Derivat von 17-OHP ist.
LANDAU und LAVES (20) vermuteten aufgrund von HCG-Stimulationstests, daß bei Männern ein Teil des 17-OHP testikulären Ursprungs sein muß.
Schließlich wurde 17-OHP im menschlichen Plasma identifiziert (29,33) und im weiteren im Nebennierenrinden-Venenblut, im Ovarialvenenblut, im Plazentarblut, im Nebennierenrinden- und Hodengewebe nachgewiesen (27, 28, 34, 35, 48).
Wegen der besonderen klinischen Bedeutung bei Diagnose und zur Therapiekontrolle des AGS bemühte man sich, einen Weg zur Messung des 17-OHP im Plasma zu finden. Dies erscheint um so wichtiger, da Pregnantriol in einem kleinen Teil der Fälle von AGS in den ersten Lebenswochen nicht erhöht ist (36), und auch die 17-Ketosteroide manchmal kaum ansteigen (45).

KNORR (18) und STROTT (39,40) konnten mit Hilfe der Gaschromatographie bzw. einer Proteinbindungstechnik 1968 erstmals brauchbare Werte für 17-OHP-Plasmakonzentrationen ermitteln. Beide genannten Methoden sind wegen der notwendigen sehr sorgfältigen Extraktion des zu messenden Steroids relativ aufwendig. In den letzten Jahren wurden zur Bestimmung von 17-OHP im Plasma meist radioimmunologische Methoden mit Antikörpern unterschiedlicher Spezies benutzt (2,47).

An der Universitäts-Kinderklinik München werden seit 1973 nach der unter II. beschriebenen radioimmunologischen Methode von BIDLINGMAIER und KNORR 17-OHP Plasmawerte endokrinologisch gesunder Personen bestimmt.
In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse zusammengestellt, um Normalwerte für 17-OHP bei Frauen, Männern und insbesonders bei Kindern verschiedener Altersstufen zu gewinnen.

II. METHODE UND MATERIAL

1. Antiserum

Antiserum gegen 17-OHP wurde durch Immunisierung von Kaninchen mit 17-OHP Carboxymethyloxim-Protein-Konjugat (10) gewonnen. Das Antiserum mit der höchsten Spezifität wurde ohne weitere Behandlung in einer Verdünnung von 1 : 10000 verwendet. Ein Milliliter des so verdünnten Antiserums bindet 66 pg. 17-OHP.

20 Steroide, die wegen ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit 17-OHP, oder ihrem hohen Blutspiegel von Bedeutung sind, wurden auf Kreuzreaktionen mit 17-OHP getestet. Die so ermittelte Spezifität des Antikörpers geht aus Abbildung 3 hervor (siehe Seite 6).

2. Durchführung

Das zu untersuchende Plasma (0,5 ml) wird mit 1200 cpm (3 pg) ^{3}H-17-OHP zur Bestimmung der Wiederfindung versetzt, mit Aqua dest. auf 2 ml aufgefüllt und mit 5 ml Dichlormethan extrahiert. Die gesamte organische Phase wird in ein Spitzröhrchen überführt und unter Stickstoff abgedampft. Es folgt die Chromatographie auf Sephadex LH 20 (Säule: 0,7 x 16 cm). Der trockene Plasmaextrakt wird in 0,25 ml Benzol-Äthanol (95 : 5) als Laufmittel gelöst und auf die Chromatographiesäule aufgetragen. Die Probengläschen werden mit 0,25 ml des Laufmittels nachgespült, dann wird die Chromatographie gestartet. 17-OHP wird in der Fraktion zwischen 6 ml und 8 ml gefunden.
Durch die Chromatographie wird das zu 40% kreuzreagierende Progesteron (s.Abb.3) sicher abgetrennt.

Abb. 3: Kreuzreaktionen verschiedener Steroide mit dem 17-OHP-C 3- Antiserum

Steroid	Prozent - Bindung
17-OHP	100
Progesteron	40
17-OHP Pregnenolon	6,25
Desoxycortisol	4,5
DOC	0,8
Corticosteron	< 0,2
Cortisol	
Aldosteron	
Androstendiol	
Androstendion	
DHA	
Androsteron	
Testosteron	
Aetiocholanolon	
Epitestosteron	
Dihydrotesto.	
Oestradiol	
Oestron	

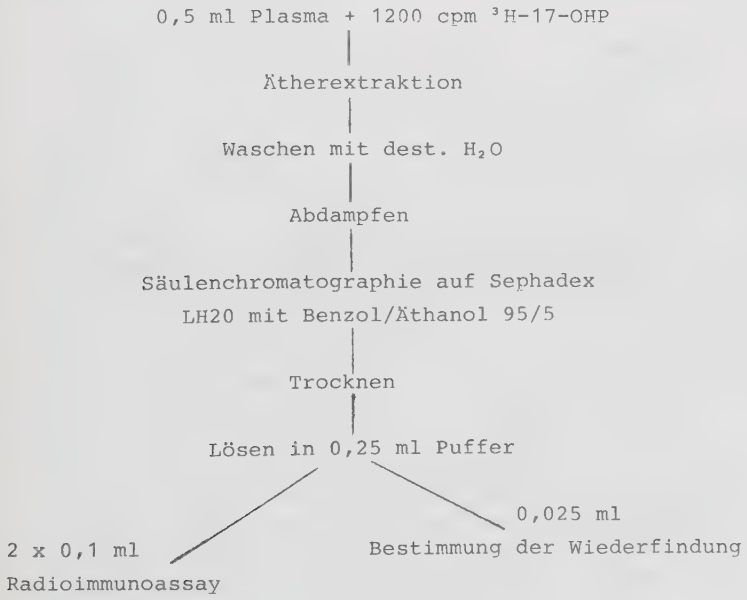
Das Eluat wird unter Stickstoff eingedampft und der Rückstand in 0,25 ml Puffer* gelöst. Jeweils ein Zehntel des Volumens wird zur Bestimmung der radioaktiven Wiederfindung, die konstant nahezu 100% beträgt, in Szintillationsgefäße pipettiert und die Radioaktivität in einem Szintillationszähler gemessen.

---

* Der verwendete Puffer hat ein pH von 7,2 und folgende Zusammensetzung: 2,68g KH_2PO_4; 8,35g $Na\,HPO_4 \cdot 2\,H_2O$; 0,32g $Na\,N_3$; 1,0g γ-Globulin vom Rind; Aqua bidest. ad 1000 ml.

Zu dieser Probenlösung werden 12000 cpm (~30pg) ^{3}H-17-OHP in 0,1 ml Puffer und 0,5 ml Antiserumverdünnung (1 : 10000) gegeben, das Gemisch 30 Sekunden lang geschüttelt und zwei Stunden im Eisbad inkubiert. Danach erfolgt mit 0,5 ml Kohle-Dextran Gemisch in Puffer die Trennung des antikörpergebundenen vom freien 17-OHP. Nach erneuter 10-minutiger Inkubation in Eiswasser wird 10 Minuten lang bei 2° - 4°C zentrifugiert. Der Überstand, der das antikörpergebundene 17-OHP enthält, wird in Szintillationsgefäße dekantiert und gemessen. Eine Eichkurve wird in gleicher Weise mit Standardlösungen angefertigt, die 0,25, 50, 100, 150, 200, 300, 400, 600, 800 pg in 0,1 ml Puffer enthalten.

Abbildung 4: Fließschema



3. Richtigkeit der Methode

Jede Testreihe wird kontrolliert, indem ein Röhrchen mit 2 ml Aqua dest. sowie 2 Röhrchen mit 200 pg bzw. 600 pg 17-OHP in gleicher Weise untersucht werden.
Die hierbei gewonnenen Werte gehen aus Tabelle I hervor.

Tabelle I:

	pg/Röhrchen	SD (pg)	VK	n
Blank	5,3	5,5		25
Aqua dest. + 200 pg	222	35,7	16%	25
Aqua dest. + 600 pg	631	61,3	9,7%	25

4. Präzision

Die Variabilität innerhalb der Serie und von Tag zu Tag wurde an Plasmapools mit leicht erhöhten 17-OHP Spiegeln geprüft (s.Tab. II).

Tabelle II:

	ng/dl	SD (ng/dl)	VK	n
interassay	668	68	10,2	12
intraassay	657	47	7,1	12

5. Empfindlichkeit

Die Empfindlichkeit der Methode berechnet aus Blank + 2 SD beträgt 16,3 pg pro Assayröhrchen. Praktisch bedeutet das, daß bei der für normale Plasmaproben durchgeführten Aliquotierung 20 ng/dl von null unterschieden werden können.

6. Patientengut

Untersucht wurde Blutplasma von 36 Säuglingen (24 Jungen, 12 Mädchen),178 Kindern (103 Jungen und 75 Mädchen) zwischen 1 und 18 Jahren und 33 Erwachsenen (17 Männer und 16 Frauen).
Die Blutentnahme erfolgte in der Regel morgens zwischen 8^{00} und 10^{00}Uhr.

7. Statistik

Da in grober Annäherung eine Normalverteilung vorliegt und in der Literatur meist Mittelwerte und Standardabweichung angegeben werden, sind, wegen besserer Vergleichsmöglichkeiten, auch diese Werte in den Tabellen aufgeführt. Für die Abbildungen ziehen wir den Medianwert mit Angabe von 10. und 90. Percentile aufgrund folgender Überlegungen vor:
Die 17-OHP-Plasmakonzentration hängt unter anderem von der Entwicklungsphase ab. Da wir in den Altersgruppen von Beginn bis Ende der Pubertät sowohl Früh- als auch Spätreifende erfassen, wird die Verteilungskurve der Werte asymetrisch. Diese Tatsache verbietet eigentlich die Angabe einer Standardabweichung.
Die Signifikanzberechnungen erfolgten anhand der Mittelwerte nach dem Student's t-Test.

III. ERGEBNISSE

1. 17-OHP-Plasmakonzentrationen bei Säuglingen

Abbildung 5 zeigt die bei Säuglingen beiderlei Geschlechts gemessenen 17-OHP-Plasmakonzentrationen.

Abb. 5

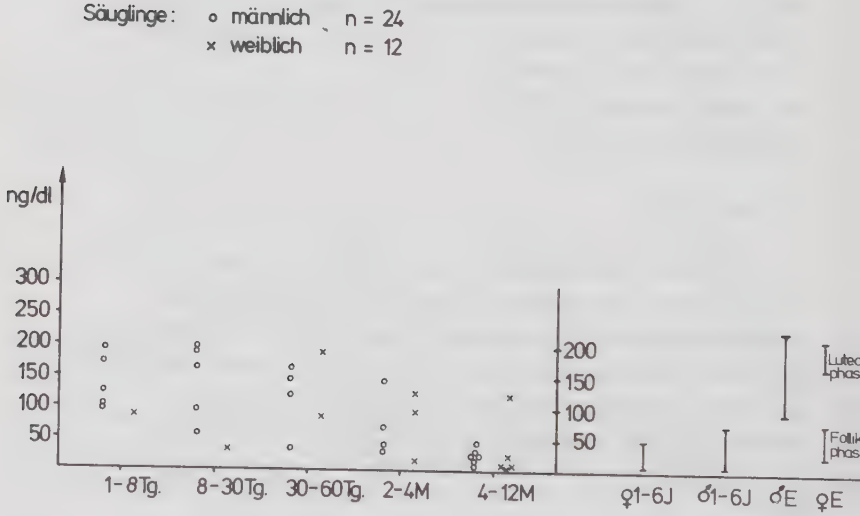


Abb. 5: 17-OHP-Plasmakonzentrationen bei Säuglingen; die Normalbereiche für 1 - 6jährige Jungen und Mädchen sowie für erwachsene Männer und Frauen sind zum Vergleich eingezeichnet.

Bei den männlichen Säuglingen bis zum 2. Lebensmonat liegen die meisten Werte über 100 ng/dl und damit 2-3 mal so hoch wie bei präpubertären Jungen.
Bei den Knaben im Alter von zwei Monaten bis zu einem Jahr fanden wir 17-OHP-Plasmakonzentrationen unter 80 ng/dl, also in dem für Jungen bis zum Beginn der Pubertät normalen Bereich. Ein dreimonatiger endokrinologisch gesunder Junge, der gerade einen Infekt überstanden hatte, wies eine 17-OHP-Plasmakonzentration von 147 ng/dl auf.
Bei einem Säugling wurde 17-OHP an drei aufeinanderfolgenden Tagen gemessen: Die Plasmakonzentration ging von 125 ng am 6. Lebenstag über 103 ng auf 96 ng/dl am 8. Tag zurück.
Bei einem anderen Jungen fiel 17-OHP von 191 ng am 20. Lebenstag auf 102 ng/dl am 24. Tag.

Es steht nur eine begrenzte Anzahl von Werten gesunder Mädchen dieser Altersgruppe zur Verfügung. Auffallend ist, daß auch noch zwischen 2. und 12. Lebensmonat mehrere Werte um 100 ng/dl liegen; so hatte z. B. ein 11monatiges Mädchen, das wegen Hexadaktylie zur Operation vorgesehen war, einen Wert von 122 ng/dl.
Allgemeingültige Normalwerte für Säuglinge anzugeben ist, wegen der zu geringen Anzahl diesbezüglicher Werte, nicht möglich.
Aus den Meßergebnissen gehen jedoch zwei Tatsachen deutlich hervor:
a) Bis zum 4. Lebensmonat können 17-OHP-Plasmakonzentrationen bis etwa 200 ng/dl bei endokrinologisch gesunden Säuglingen auftreten.
b) Die Streubreite der Werte in den einzelnen Altersgruppen ist relativ groß.

2. 17-OHP-Plasmakonzentrationen bei Mädchen in Abhängigkeit vom Lebensalter

♀ Abb. 6

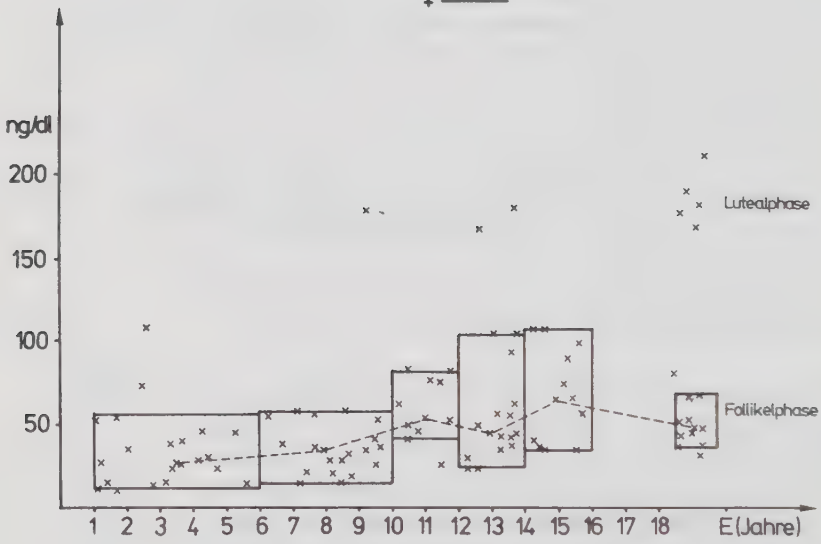


Abb. 6: Normalbereiche (10.-90.Percentile) für 17-OHP bei Mädchen vom 1. bis zum 16. Lebensjahr und bei erwachsenen Frauen (E) in der Follikel- bzw. Lutealphase des Zyklus. Die Medianwerte der Altersgruppen sind durch eine gestrichelte Linie verbunden.

Bei 1 - 10jährigen Mädchen liegen die Werte im allgemeinen unter 60 ng/dl. Ein 2jähriges Mädchen, das wegen geringgradiger Thelarche in die endokrinologische Ambulanz gekommen war und außer einem Cortisol im oberen Normbereich keinen auffälligen Befund aufwies, hatte einen leicht erhöhten 17-OHP-Plasmaspiegel von 109 ng/dl. In den folgenden Altersgruppen, d. h. vom Beginn der Pubertät bis zur Geschlechtsreife, liegen die meisten Werte zwischen 30 und 80 ng/dl. 4 von 40 Mädchen haben eine 17-OHP-Plasmakonzentration unter 30 ng/dl, während es bei den 1 - 10jährigen 13 von 32 sind. Bei 13 - 16jährigen Mädchen liegen 7 Werte zwischen 90 und 110 ng/dl. (Vergleiche Diskussion)

Tabelle III:

17-OHP-Plasmakonzentrationen bei 1 - 16jährigen Mädchen:

Alter	n	10.-90.Percentile	Medianw.	$\bar{x}$	SD
1 - 6	20	12 - 53	27	30,4	16,7
6 - 10	19	14 - 57	35	38,6	14,0
10 - 12	10	41 - 82	53	59,8	19,4
12 - 14	15	23 - 104	45	53,7	26,9
14 - 16	11	34 - 107	65	67,3	29,6

3. 17-OHP-Plasmakonzentration bei der erwachsenen Frau (siehe Abb. 6)

Bei 11 Frauen in der ersten Zyklushälfte fanden wir 17-OHP-Plasmakonzentrationen zwischen 32 und 81 ng/dl. Auch in der follikulären Phase des Zyklus haben er-

wachsene Frauen signifikant höhere Werte als die Gruppe der präpubertären Mädchen ($p<0,025$). In der Lutealphase wurden Werte zwischen 170 und 214 ng/dl gemessen. Aus Abb. 6 sind zwei ebenso hohe Werte von 12- bzw. 13jährigen Mädchen zu entnehmen. Da diese Mädchen wegen etwas früh eingetretener Pubertät die Ambulanz der Kinderklinik aufgesucht hatten, dürfte die Höhe der 17-OHP-Plasmakonzentration durch ovarielle Sekretion bedingt sein.

Tabelle IV:

17-OHP-Plasmakonzentration bei der erwachsenen Frau

Zyklusphase	n	10.-90.Perc.	Median	Bereich	$\bar{x}$	SD
follikulär	11	36 - 69	48	32 - 81	48,6	15,2
luteal	5			170 - 214	187,6	14,7

4. 17-OHP-Plasmakonzentrationen beim männlichen Geschlecht in Abhängigkeit vom Lebensalter (>1 Jahr)

♂ Abb. 7

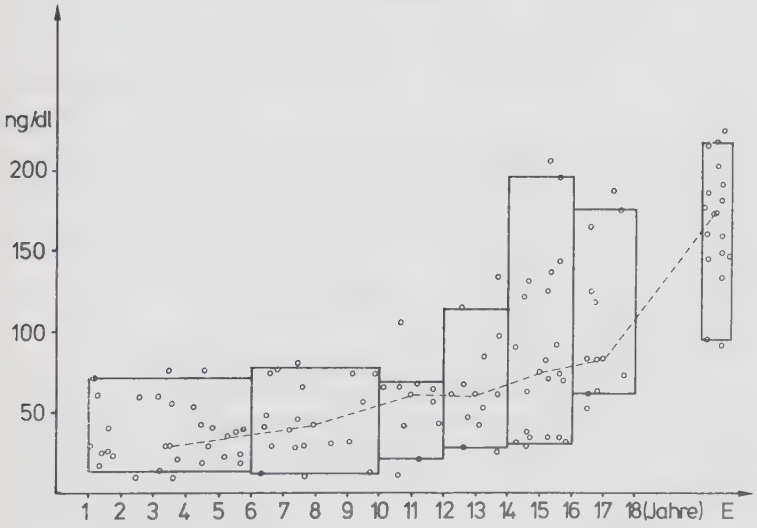


Abb. 7: Normalbereiche (10.-90. Percentile) für 17-OHP bei Jungen vom 1. bis zum 18. Lebensjahr und bei erwachsenen Männern (E). Die Medianwerte der Altersgruppen sind durch eine gestrichelte Linie verbunden.

Bei 1 - 6jährigen Jungen stellten wir 17-OHP-Plasmakonzentrationen zwischen 10 und 80 ng/dl fest. Die Werte dieser Gruppe liegen signifikant tiefer als die der Gruppe der männlichen Säuglinge bis zum Alter von 2 Monaten ($p<0,0001$).
In der Altersgruppe der 12 - 14jährigen finden sich erstmals Werte über 100 ng/dl. Auch die Streubreite der Meßwerte nimmt beträchtlich zu; am größten ist sie bei den 14 - 16jährigen: 29 - 208 ng/dl.
So findet man hier sowohl Werte die für Knaben vor der Pubertät typisch sind (<80 ng/dl) als auch solche, die im Bereich der Werte erwachsener Männer liegen (>90 ng/dl).
Von den 7 Werten, die deutlich unter dem Mittelwert für die Altersgruppe liegen, stammen vier von endokrinologisch gesunden Probanden. Die restlichen drei Werte wurden bei Jungen festgestellt, die wegen konstitutioneller Entwicklungsverzögerung die endokrinologische Ambulanz aufgesucht hatten.
Ähnliches gilt für die Gruppe der 16 - 18jährigen: drei der sieben Meßwerte, die unter 90 ng/dl liegen, stammen von Patienten, die etwas verspätet in die Pubertät eingetreten waren.
Auffallend ist, daß in der Gruppe der 14 - 16jährigen noch sieben von einundzwanzig Versuchspersonen eine 17-OHP-Plasmakonzentration unter 40 ng/dl haben, bei den 16 - 18jährigen aber kein Wert unter 50 ng/dl festgestellt werden konnte.
Ein deutlicher Anstieg des Medianwertes beginnt etwa mit dem 13. Lebensjahr und setzt sich bis zum Er-

reichen des Erwachsenenalters fort.
Der Normalbereich für die 17-OHP-Plasmakonzentration beim erwachsenen Mann erstreckt sich bei unserer Untersuchung zwischen 93 und 227 ng/dl ($\bar{x}$ = 169,5 $\pm$ 39,2 (SD)). Nur viermal wurde bei zweiundzwanzig über 17 Jahre alten Männern ein Wert unter 140 ng/dl gemessen.

Tabelle V:

17-OHP-Plasmakonzentrationen beim männlichen Geschlecht (1 Jahr bis Erwachsenenalter):

Alter	n	10.-90.Percentile	Median	$\bar{x}$	SD
1 - 6	29	10 - 77	30	37,0	19,8
6 - 10	20	12 - 78	44	47,0	24,0
10 - 12	10	21 - 68	62	55,0	27,2
12 - 14	12	28 - 116	62	69,0	34,1
14 - 16	21	32 - 198	76	88,7	54,3
16 - 18	11	63 - 178	85	109,8	49,6
Erwachs.	17	96 - 220	175	169,5	39,2

IV. DISKUSSION

Im folgenden sollen unsere Ergebnisse mit denen anderer Untersucher verglichen werden, und einige Überlegungen zur unterschiedlichen Höhe der 17-OHP-Plasmakonzentrationen bezogen auf Lebensalter und Geschlecht angestellt werden.

1. 17-OHP beim männlichen Säugling

Als Erklärung für die hohen 17-OHP Spiegel bei männlichen Säuglingen bieten sich die Ergebnisse von FOREST et al. (12) und WINTER et al. (46) an. Danach beginnt beim Jungen in der 2. Lebenswoche aufgrund einer frühkindlichen Aktivität der Leydigzellen das Testosteron im Plasma anzusteigen. Der Testosteron- und der 17-OHP Spiegel fallen, gut miteinander korrelierend, etwa im 4. Monat (46) ab. Dies trifft auch für LH und FSH zu. Unsere Ergebnisse bestätigen die von WINTER et al. mit einer Ausnahme, nämlich, daß wir bereits für die 1. Lebenswoche höhere 17-OHP Spiegel ermittelten.

Dies erklärt sich möglicherweise aus der Tatsache, daß in der 1. Lebenswoche die Cortisolproduktion gesteigert ist (17).

2. 17-OHP beim weiblichen Säugling

Bei den weiblichen Säuglingen liegen unsere wenigen Werte alle in dem von WINTER et al. angegebenen Normalbereich. Die Testosteronwerte nehmen bei

Mädchen nach der Geburt kontinuierlich ab (46), die Östradiol-Plasmakonzentrationen zeigen besonders zwischen erstem und viertem Lebensmonat eine relativ große Schwankungsbreite. Auch FSH ist bei den Mädchen im ersten Lebensjahr erhöht (38). Der in einigen Fällen festgestellte hohe 17-OHP Plasmaspiegel (über 100 ng/dl) könnte als Folge einer Antwort des Ovars auf vermehrt ausgeschüttete Gonadotropine auftreten.

Werte in derselben Höhe können aber auch durch ein pathologisches Geschehen hervorgerufen sein, wie der Fall eines 11 Monate alten Mädchens mit einem Thekazelltumor zeigt: Testosteron war leicht, Ostradiol stark erhöht, die 17-OHP-Plasmakonzentration betrug 118 ng/dl.

3. 17-OHP bei Kindern vor Beginn der Pubertät

Wir errechneten für 1 - 10jährige Mädchen eine mittlere 17-OHP-Plasmakonzentration von $33,5 \pm 16$ (SD) ng/dl und für gleichaltrige Jungen $41,2 \pm 22,2$ (SD) ng/dl. Es zeigte sich also eine gute Übereinstimmung mit den in der Literatur angegebenen Normalwerten.

Tabelle VI:

Bisher veröffentlichte 17-OHP Werte bei prä-pubertären Kindern:

Autor	Methode	n	Mittelwert (ng/dl) ± SD bzw. Bereich
Stewart-Bentley (38) 1971	PBR	5 ♂ 3 ♀	12,4 ± 11,1
Chaussain (9) 1974	RIA	23 ♂ 8 ♀	10 - 95
Lippe (23) 1974	RIA	15 ♂ 14 ♀	28 ± 11 35 ± 8
August (5) 1975	RIA	32 ♂+♀	38,2 ± 4,9 (SE)
Thea (42) 1975	RIA	7 ♂ 2 ♀	25 - 80 29 - 45
Anderson (3) 1976	RIA	6 ♂ 5 ♀	15,7 ± 3,4 (SE) 23,8 ± 1,2 (SE)
Sippell (37) 1978	RIA	4 ♂ 5 ♀	32 ± 13
vorliegende Arbeit	RIA	49 ♂ 39 ♀	41,2 ± 22,2 10 - 78 33,5 ± 16 12 - 57

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern in Bezug auf 17-OHP kann in dieser Altersgruppe nicht festgestellt werden. Es liegt nahe anzunehmen, daß 17-OHP vor Beginn der Pubertät aus der Nebennierenrinde stammt, zumal bei zwei 15 - bzw. 19jährigen jungen Männern mit Anorchie Werte in ähnlicher Größenordnung festgestellt wurden(27 bzw. 30 ng/dl).
Bei den Knaben und Mädchen zeichnet sich ein leichter Anstieg der Medianwerte während der ersten 11 Lebensjahre ab. Nach KNORR (19) steigt die Urinausscheidung der Steroide adrenaler Herkunft im selben Zeitraum vergleichbar an. Es erscheint denkbar, daß auch der 17-OHP-Plasmaspiegel parallel zum Körpergewicht leicht ansteigt. Ein weiterer Faktor für die etwas höheren Werte bei Mädchen zwischen 9. und 12. Lebensjahr könnte die beginnende Östradiolproduktion sein.
Jedenfalls werden in der Altersgruppe der 10 - 12jährigen Mädchen erstmals die 17-OHP-Plasmakonzentrationen erreicht, die auch Frauen in der Follikelphase aufweisen.
Der oben erwähnte Wert von 109 ng/dl bei einem 2jährigen Mädchen könnte folgende Ursachen haben:
a) Der Cortisolspiegel lag im oberen Normalbereich, also könnte Stress eine Rolle spielen.
b) Aus noch unklaren Gründen bleibt bei manchen Mädchen das FSH bis zum 3. Lebensjahr hoch (11). Man kann vermuten, daß in einzelnen Fällen in dieser Altersstufe eine ovarielle Sekretion stattfindet, die genügt, um, wie in unserem Fall, eine Thelarche auszulösen. Bisher konnte allerdings eine ovarielle Ansprechbarkeit in dieser Periode nicht nachgewiesen werden.

4. 17-OHP bei Mädchen während der Pubertät

Bei Mädchen ändert sich die 17-OHP-Plasmakonzentration während der Pubertät nicht signifikant. Der Plasmaspiegel bewegt sich in derselben Höhe wie bei Frauen in der follikulären Zyklusphase. Allerdings fanden wir bei 13 - 16jährigen Mädchen 7 Werte zwischen 80 und 110 ng/dl, die für die Follikelphase zu hoch, für die Lutealphase aber zu niedrig erscheinen.
In einem Fall (104 ng/dl) hatte das Mädchen Östradiolwerte, die für die Lutealphase typisch sind.
In einem anderen Fall (107 ng/dl) wurde bei einem adipösen Mädchen ein Cortisolspiegel festgestellt, der sich, bei erhaltenem circadianem Rhythmus, über den ganzen Tag auf leicht erhöhtem Niveau bewegte (9^{00} 37,7, 23^{00} 4,2 ng/dl).
Wie KNORR schon früher feststellte (19) und durch diesen Fall bestätigt wird, sollten adipöse Personen nicht in Untersuchungen über Normalwerte von Steroiden einbezogen werden.
Eines der Mädchen wies einen leichten Hirsutismus auf, wir fanden aber auch Werte bei Mädchen mit Hirsutismus, die im Normalbereich unter 70 ng/dl lagen.
Bei den restlichen vier Mädchen können wir keine möglichen Ursachen für die leicht erhöhten Werte finden.
AUGUST et al. (5) untersuchten achtzehn Kinder mit prämaturer Pubarche und konnten dabei keine Erhöhung der 17-OHP-Plasmakonzentration nachweisen.

LUISI et al. (24) berichteten über erhöhte Werte bei primärer Ovarialinsuffizienz und bei leichtem Hirsutismus.
Auch bei hormonproduzierenden Tumoren von Hoden, Ovar und Nebennierenrinde können erhöhte Werte des Zwischenprodukts 17-OHP gemessen werden (24).

5. 17-OHP bei Frauen in der Follikel bzw. Lutealphase

Wir maßen bei Frauen während Follikel- und Lutealphase 17-OHP-Plasmakonzentrationen, die weitgehend mit den Ergebnissen vergleichbarer Untersuchungen übereinstimmen. (Siehe Tabelle VII)

Tabelle VII:

Bisher veröffentlichte 17-OHP Werte bei der erwachsenen Frau (Mittelwerte ± SD bzw. SE in ng/dl).

Autor	Methode	n	Follikelphase	n	Lutealphase
Strott 1968 (39)	PBR	14	42 ± 20	10	174 ± 46
Strott 1969 (41)	PBR	24	42		
Abraham 1971 (2)	RIA	12	40 ± 21	12	156 ± 74
Stewart-Bentley 1971 (38)	PBR	8	42 ± 18	8	178 ± 73
West 1973 (44)	RIA	9	31 ± 9	6	238 ± 70
Luisi 1973 (24)	PBR	18	37 ± 14	16	169 ± 39
Jänne 1974 (16)	RIA	13	67 ± 35	15	197 ± 53
Hami 1975 (14)	RIA	12	42 ± 23	21	211 ± 146
Parker 1975 (30)	RIA	5	17 ± 5(SE)	5	131 ± 29 (SE)
Honda 1976 (15)	PBR	11	61,2 ± 6,9(SE)	16	155,2 ± 16,9 (SE)
Apter 1976 (4)	RIA	8	43 ± 24	8	104 ± 67
Anderson 1976 (3)	RIA	8	23,8 ± 3,9(SE)	5	141,5 ± 13,2 (SE)
Sippell 1978 (37)	RIA	12	57 ± 21		
vorliegende Arbeit	RIA	11	48,6 ± 15,2	5	187,6 ± 14,7

Auffallend groß ist der Bereich, in dem die Werte für die Sekretionsphase liegen können. ABRAHAM et al.(1) untersuchten eingehend das Verhalten von 17-OHP während des Zyklus. Es zeigte sich, daß auch bei normalen Zyklen kurz nach dem LH-Gipfel 17-OHP-Plasmakonzentrationen von nur etwa 100 ng/dl auftreten können.
Im weiteren Verlauf der Lutealphase schwanken die Werte beträchtlich; am Anfang bzw. Ende der Sekretionsphase lagen die Werte ca. 80 ng/dl unter denjenigen, die am Tage des LH-Gipfels oder in der Mitte der Lutealphase gemessen werden. Da in den meisten anderen Untersuchungen genaue Angaben über den Zyklustag, an dem die Blutentnahme stattfand, fehlen, sind die großen Schwankungsbreiten verständlich.

6. 17-OHP bei Jungen während der Pubertät

Bei den Jungen beginnt mit dem Eintritt in die Pubertät der Anstieg der Konzentration von 17-OHP im Plasma. LEE und MIGEON (22) beobachteten dreiundvierzig Jungen während der Pubertät hinsichtlich der Plasmaspiegel verschiedener Hormone und deren Vorstufen. Für 17-OHP ergab diese Längsschnittuntersuchung folgendes:

Alter	12	13	14	15 - 18 Jahre	
Mittelwert	72	73	85	120	ng/dl

Die Ergebnisse gleichen im wesentlichen den unseren. Ein deutlicher Anstieg des 17-OHP Plasmaspiegels be-

ginnt erst in der abschließenden Phase der Pubertät (G 5 und PH 5).
LEE und MIGEON konnten den Anstieg des 17-OHP mit dem Anstieg der Plasmakonzentration folgender Hormone korrelieren: LH, Testosteron und Androstendion.

GUPTA et al. (13) stellten fest, daß beim vollentwickelten Jungen die Konzentrationen der Androgene im Plasma deutlich niedriger sind als beim erwachsenen Mann.
Auch unsere Ergebnisse zeigen, daß noch nach dem 17. Lebensjahr und nach der vollständigen Entwicklung der äußeren Geschlechtsmerkmale ein deutlicher Anstieg der mittleren 17-OHP-Plasmakonzentration erfolgt.

7. 17-OHP beim erwachsenen Mann

Der Mittelwert der 17-OHP-Plasmakonzentration beim erwachsenen Mann liegt bei unserer Untersuchung deutlich höher als bei den meisten anderen Autoren. (Siehe Tabelle VIII)
Bei unseren Versuchspersonen handelte es sich um gesunde Mitarbeiter des Labors. Die Messungen wurden im selben Zeitraum und unter den gleichen Bedingungen (Blutentnahme zwischen 8^{OO} und 10^{OO} Uhr morgens) durchgeführt wie die Messungen bei Frauen und Kindern. Dort fanden wir zumindest ähnliche Ergebnisse wie andere Autoren. Die Höhe der Werte und demnach auch der steile Anstieg nach dem 18. Lebensjahr sind nicht ohne weiteres verständlich.

Tabelle VIII:

Bisher veröffentlichte 17-OHP Werte beim erwachsenen Mann: (Mittelwerte ± SD bzw. SE in ng/dl)

Autor	Methode	n	Mittelwert	Bereich
Strott 1968(39)	PBR	15	95 ± 31	
Abraham 1971(2)	RIA	13	87 ± 53	31 - 217
Stewart-Bentley 1971(38)	PBR	12	97 ± 21	
West 1973(44)	RIA	15	97 ± 35	40 - 175
Luisi 1973(24)	PBR	25	85 ± 30	
Jänne 1974(16)	RIA	25	108 ± 30	78 - 138
Tea 1975(42)	RIA	37	125	40 - 250
Hami 1975(14)	RIA	5	85 ± 14	
Parker 1975(30)	RIA	4	155 ± 35 (SE)	
Honda 1976(15)	PBR	19	136 ± 11 (SE)	72 - 286
Anderson 1976(3)	RIA	5	88,6 ± 18,1 (SE)	
Vermeulen 1976(43)	RIA	35<50 Jahre: 19>50 Jahre:	112 ± 9(SE) 81,7 ± 10,6(SE)	37 - 185
Apter 1976(4)	RIA	26	97 ± 64	40 - 326
Sippell 1978(37)	RIA	12	148 ± 42	79 - 218
vorliegende Arbeit	RIA	17	169,5 ± 39,2	92 - 227

Zur Deutung dieser Tatsache kann möglicherweise Folgendes beitragen:

a) Aus früheren Arbeiten geht hervor, daß die Höhe des 17-OHP-Plasmaspiegels individuell sehr verschieden sein kann (siehe Bereiche in Tabelle VIII). So dürfte es möglich sein, bei einem kleineren Kollektiv erstaunlich hohe oder niedrige Mittelwerte zu finden.

b) Von STROTT (41) wurde für 17-OHP ein zirkadianer Rhythmus gefunden (höchste Werte 8^{00}, niedrigste 20^{00}; mittlere Amplitude ca. 60%). Versuche, diese Schwankungen mit LH Schwankungen oder dem bekannten Tagesrhythmus des Cortisols in Verbindung zu bringen, brachten kein Ergebnis.

c) Nach den neueren Ergebnissen von VERMEULEN und VERDONCK (43) (Amplitude der Tagesschwankung ca. 40%) erscheint eine Korrelation mit den Schwankungen im Testosteronspiegel (32) möglich.

d) WEST (44) stellte bei einem gesunden 26jährigen Mann bei Messungen in 20minütigen Abständen beträchtliche Schwankungen fest (z.B. 20^{00}Uhr Wert 80 ng/dl, 20^{20}Uhr 290 ng/dl).

Er kam durch Vergleiche mit Cortison und Testosteron zu dem Schluß, daß Synchronität der 17-OHP-Plasmakonzentration mit derjenigen von Testosteron besteht, ausgenommen in den Zeiten einer sehr hohen Cortisolproduktion.

Auf jeden Fall zeigt seine Untersuchung, genau wie einige von uns durchgeführte Mehrfachbestimmungen an derselben Person (DK 188 bzw. 136 ng/dl; I.L. 208 bzw. 148 ng/dl), daß große Schwankungen auftreten können, die sich nicht nur nach der jeweiligen Uhrzeit richten.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Konzentration von 17-OHP, einem Intermediärprodukt der Steroidsynthese in Gonaden und Nebennierenrinde, wurde im Plasma von 218 Kindern und 33 Erwachsenen gemessen. Dabei wurde, außer für erwachsene Männer, recht gute Übereinstimmung mit bisher vorliegenden Angaben aus der Literatur erreicht. Da alle Werte aus einem Labor stammen, können gute Rückschlüsse, zumindest auf die Entwicklung des 17-OHP Spiegels in den verschiedenen Altersstufen, gezogen werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABRAHAM, G.E., W.D.ODELL, R.S.SWERDLOFF, and K.HOPPER:
Simultaneous radioimmunoassay of plasma FSH, LH, progesterone, 17 hydroxyprogesterone, and estradiol-17ß during the menstrual cycle
J.clin.Endocr. 34, 312 (1972)

2. ABRAHAM, G.E., R.S.SWERDLOFF, D.TULCHINSKY, K.HOPPER, and W.ODELL:
Radioimmunoassay of plasma 17 hydroxyprogesterone
J.clin.Endocr. 33, 42 (1971)

3. ANDERSON, D.C., B.R.HOPPER, B.L.LASLEY, and S.S.C.YEN:
A simple method for the assay of eight steroids in small volumes of plasma
Steroids 28, 179 (1976)

4. APTER, D., O.JÄNNE, P.KARVONEN, and R.VIHKO:
Simultaneous determination of five sex hormones in human serum by radioimmunoassay after chromatographie on Lipidex 5ooo
Clin.Chem. 22, 1 (1976)

5. AUGUST, G.P., W.HUNG, and D.M.MAYES:
Plasma androgens in premature pubarche: Value of 17 hydroxyprogesterone in differentiation from congenital adrenal hyperplasia
J.Pediatr. 87, 246 (1975)

6. BONGIOVANNI, A.M., and G.W.CLAYTON:
A simplified method for routine determination of pregnanediol and pregnanetriol in urine
Bull.Johns Hopk. Hosp. 94, 180 (1954)

7. BONGIOVANNI, A.M., W.R.EBERLEIN, and J.CARA:
Studies on the metabolism of adrenal steroids in the adrenogenital syndrome
J.clin.Endocrinol.Metab. 14, 409 (1954)

8. BUTLER, G.C., and G.F.MARRIAN:
The isolation of pregnane-3, 17,20-triol from the urine of women showing the adrenogenital syndrome
J.Biol.Chem. 119, 565 (1937)

9. CHAUSSAIN, J.L., Y.ESTRADA, M.ROGER, N.T.TEA, R.SCHOLLER, P.CANLORBE, J.C.JOB:
La 17 OH progestérone plasmatique
Nouv.Presse méd. 3, 2621 (1974)

10. ERLANGER, B.F., F.BOREK, S.M.BEISER, and S.LIEBERMANN:
Steroid protein conjugates I.Preparation and characterization of conjugates of bovine serum albumin with testosterone and with cortison
J.Biol.Chem. 228, 713 (1957)

11. FAIMAN, C., F.J.REYES, and J.S.D.WINTER:
Serum gonadotropin patterns during the perinatal period in man and in chimpanzee
Inserm 30.-31. Mai 1974, vol. 32 pp. 281-298

12. FOREST, M.G., A.M.CATHIARD, and J.A.BERTRAND:
Evidence of testicular activity in early infancy
J.clin.Endocrinol.Metab. 37, 148 (1973)

13. GUPTA, D., A.ATTANASIO, and S.RAAF:
Plasma estrogen and androgen concentrations in children during adolescenece
J.clin.Endocrinol.Metab. 40, 636 (1975)

14. HAMI, M., A.ROSLER, and D.RABINOWITZ:
A nonchromatographic radioimmunoassay for 17 hydroxyprogesterone
J.clin.Endocrinol.Metab. 40, 863 (1975)

15. HONDA, M.:
The simultaneous assay of progesterone,17-hydroxy-progesterone,and deoxycorticosterone in human plasma by competitive protein binding
Endocrinol.Japon. 23, 259 (1976)

16. JÄNNE, O., D.APTER, R.VIHKO:
Assay of testosterone, progesterone,and 17-hydroxyprogesterone in human plasma by radio-immunoassay after seperation on hydroxy-alkoxypropyl Sephadex
J.of Steroid Biochem. 5, 155 (1974)

17. KENNY, F.M., Ch.PREEYASONBAT, and C.J.MIGEON:
Cortisol production rate II. normal infants, children, and adults
Pediatrics 37, 34 (1966)

18. KNORR, D.:
Über die gaschromatographische Bestimmung von freiem 17-Alpha-Hydroxyprogesteron im Plasma
In: 14.Symposium der Dtsch.Ges. für Endokrinologie
Heidelberg 7.-9. März 1968 Seite 372 - 376
Berlin-Heidelberg-New York:Springer

19. KNORR, D.:
Untersuchungen zur Altersabhängigkeit der Ausscheidung einzelner chromatographisch getrennter Steroide während des Kindes- und Reifungsalters
In: Fortschritte der Pädiologie, hrsg. von F. Linnewein
Berlin-Heidelberg-New York: Springer S 109, 1965

20. LANDAU, R.L., and M.L.LAVES:
Urinary Pregnanetriol of testicular origin
J.clin.Endocr. 19, 1399 (1959)

21. LANGECKER, H.:
The fate of 17-hydroxyprogesterone and its 17-caproate in the human organism
Arch.exp.Path.Pharmak. 225, 309 (1955)

22. LEE, P.A., and C.J.MIGEON:
Puberty in boys: correlation of gonadotropins (LH, FSH), androgens (testosterone, androstendion, dehydroepiandrosteron and its sulfate), estrogens (estrone and estradiol) and progestins (progesterone and 17-hydroxyprogesterone)
J.clin.Endocrinol.Metab. 41, 556 (1975)

23. LIPPE, B.M., S.H.LA FRANCHI, N.LAVIN, A.PARLOW, J.COYOTUPA, and S.A.KAPLAN:
Serum 17-hydroxyprogesterone, progesterone, estradiol, and testosterone in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia
J.Pediat. 85, 782 (1974)

24. LUISI, M., F.FRANCHI, N.SIMIONINI, G.F.MENCHINI, and A.BELLUCCI:
The description and evalution of a competitive protein binding radioassay of 17-hydroxy-progesterone in human plasma
Hormone Research 4, 74 (1973)

25. MARCHAND, F.:
Über allgemeine Hyperplasie der Nebennieren bei Pseudohermaphroditismus femininus
Festschrift Virchow Band 1: 554 (1891)

26. MAUTHE, J., H.LASTE und D.KNORR:
Zur Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms
Klin. Pädiatrie 189, 172 (1977)

27. MIKHAIL, G., J.ZANDER, and D.M.ALLEN:
Steroids in ovarian vein blood
J.clin.Endocr. 23, 1267 (1963)

28. NEHER, R., and A.WETTSTEIN:
Occurence of Δ^5-3ß hydroxysteroids in adrenal and testicular tissue
Acta endocr. (Kbh) 35, 1 (1960)

29. OERTEL, G.W., and K.B.EIK-NES:
Isolation and identification of 5-pregnen-3ß-ol-20-one and 4-pregnen-17-ol-3, 20-dione from human blood plasma
Arch. Biochem. 93, 392 (1961)

30. PARKER, C.R., J.O.ELLEGOOD, and V.B.MAHESH:
Methods of multiple steroid radioimmunoassay
J.of Steroid Biochemistry 6, 1 (1975)

31. PRADER, A.:
Die Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms
Helv.paediat.Acta 13, 426 (1958)

32. RESKO, J.A., and K.B.EIK-NES:
Diurnal testeosterone levels in peripheral plasma of human male subjects
J.clin.Endocr. 26, 573 (1966)

33. RUNNEBAUM, B., van der MOLEN, J.ZANDER:
Steroids in human peripheral blood of the menstrual cycle
Steroids Suppl. II: 189, 1965

34. RUNNEBAUM, B. und J.ZANDER:
Progesteron, 4 pregnen-20 -o1-3-an Pregnen 20-ß-o1-3-on und 17 Hydroxyprogesteron im Plasma der Nabelvene und der Nabelarterien
Klin.Wschr. 40, 453 (1962)

35. SCHUBERT, K., K.WEHRBERGER und N.P.GONTSCHAROW:
Isolierung und Identifizierung von 17 Hydroxy-progesteron aus dem NNR Venenblut vom Rhesus-affen
Acta biol.med.germ. 18, 663 (1967)

36. SHAKLETON, C.H., F.L.MITCHELL, and J.W.FARQUHAR:
Difficulties in the diagnosis of the adreno-genital syndrome in infancy
Pediatrics 49, 198 (1972)

37. SIPPELL, W.G., F.BIDLINGMAIER, H.BECKER, C.BRÜNING, H.DÖRR, H.HAHN, W.GOLDER, G.HOLLMANN, and D.KNORR:
Simultaneous radioimmunoassay of plasma aldosterone, corticosterone, 11-deoxycorticosterone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, 11-deoxycortisol, cortisol and cortisone
J. of Steroid Biochem. 9, 63 (1978)

38. STEWARD-BENTLEY, M. and R.HORTEN:
17-hydroxyprogesterone in human plasma
J.clin.Endocr. 33, 542 (1971)

39. STROTT, C.A., M.B.LIPSETT:
Measurement of 17-hydroxyprogesterone in human plasma
J.clin.Endocr. 28, 1426 (1968)

40. STROTT, C.A., T.YOSHIMI, C.W.BARDIN, M.B.LIPSETT:
Blood progesterone and 17-hydroxyprogesterone levels and production rates in a boy with virilising congenital hyperplasia
J.clin.Endocr. 28, 1085 (1968)

41. STROTT, C.A., T.YOSHIMI, and M.B.LIPSETT:
Plasma progesterone and 17-hydroxyprogesterone in normal man and children with congenital adrenal hyperplasia
J.clin.Invest. 48, 930 (1969)

42. TEA, N.T., M.CASTANIER, M.ROGER, and R.SCHOLLER:
Simultaneous radioimmunoassay of plasma progesterone and 17-hydroxyprogesterone. Normal values in children, men, and women throughout the menstrual cycle and in early pregnancy
J. of Steroid Biochem. 6, 1509 (1975)

43. VERMEULEN, A., and L.VERDONCK:
Radioimmunoassay of 17ß-hydroxy-5 androstan 3-one, 4 androstene-3, 17-dione, dehydroepiandrosterone, 17-hydroxyprogesterone and progesterone and its application to human male plasma
J. of Steroid Biochem. 7, 1 (1976)

44. WEST, C.E., D.K.MAHAJAN, V.J.CHARRÉ, Ch.J.NABORS, and F.J.TYLER:
Simultaneous measurement of multiple plasma steroids by radioimmunoassay demonstrating episodic secretion
J.clin.Endocrinol.Metab. 36, 1230 (1973)

45. WILKINS, L.:
The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescene
3rd ed., p.412, 1965
Springfield: Thomas

46. WINTER, J.S., J.A.HUGHES, F.J.REYES, and C.FAIMAN:
Pituitary-gonadal relation in infancy: 2 Patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age
J.clin.Endocrinol.Metab. 42, 679 (1976)

47. YOUSSEFNEJADIAN, E., E.FLORENSA, W.P.COLLINS, J.F.SUMMERVILLE:
Radioimmunoassay of 17-hydroxyprogesterone
Steroids 20, 773 (1972)

48. ZANDER, J., A. von MÜNSTERMANN und B.RUNNEBAUM:
Steroide im Plasma von menschlichem Plazentablut (Nabelschnurblut)
Acta endocr. (Kbh) 41, 507 (1962)

LEBENSLAUF

Am 15. August 1950 wurde ich in München als Sohn des Kaufmanns Alter Nisenbaum und seiner Ehefrau Rachel geboren. Nach dem Besuch der Grundschule in München trat ich 1960 in das Gymnasium ein, wo ich 1970 die Reifeprüfung ablegte.
Im Wintersemester 1970 begann ich an der Ludwig Maximilian-Universität in München das Medizinstudium. Nach naturwissenschaftlicher und ärztlicher Vorprüfung legte ich 1976 die ärztliche Prüfung ab.
Vom Januar 1977 bis Mai 1978 arbeitete ich als Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Plattling, im Klinikum rechts der Isar und an der dermatologischen Universitätsklinik in München. Seit Juni 1978 bin ich als Assistent in der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Wasserburg tätig.